

# De kern van de zaak. Over zes grondslagen van de interne geneeskunde

Citation for published version (APA):

Stehouwer, C. D. A. (2005). *De kern van de zaak. Over zes grondslagen van de interne geneeskunde*. UM. <https://doi.org/10.26481/spe.20051007cs>

## Document status and date:

Published: 07/10/2005

## DOI:

[10.26481/spe.20051007cs](https://doi.org/10.26481/spe.20051007cs)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# **De kern van de zaak**

*Over zes grondslagen van de interne geneeskunde*

## **Colofon**

*Basisontwerp en realisatie: Unigraphic, Universiteit Maastricht.*

*Omslag: Detail van 'Grote Visite', schilderij in olieverf van H. Bayens, 1995, 150 x 200 cm, geschilderd in opdracht van de Vereniging Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.*

*© Hans Bayens, Grote Visite (detail), c/o Beeldrecht Amsterdam 2005.*

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.*

# **De kern van de zaak**

*Over zes grondslagen van de interne geneeskunde*

## **Rede**

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar in de interne geneeskunde aan de  
Universiteit Maastricht

op vrijdag 7 oktober 2005

door

**prof. dr. C.D.A. Stehouwer**



**Universiteit Maastricht**



Mijnheer de Rector Magnificus,  
Zeer geachte toehoorders,

Interne geneeskunde houdt zich bezig met ziekten van de inwendige organen uitgezonderd primaire aandoeningen van de vrouwelijke geslachtsorganen en de hersenen. Dat klinkt als een breed gebied en dat is het ook. Daardoor is veel van wat ik in deze rede aan de orde zal stellen niet alleen relevant voor de interne geneeskunde, maar ook voor de geneeskunde in het algemeen.

Ik neem u mee naar een kernactiviteit van iedere afdeling interne geneeskunde: het ochtendrapport. We bespreken daar de patiënten die in de 24 uur daarvoor zijn opgenomen. De arts in opleiding tot internist rapporteert. Zij heeft 's nachts een 78-jarige voormalige tuinman opgenomen met een maagbloeding. Hij gebruikte zogenoemde niet-steroïdale ontstekingsremmers vanwege gewrichtspijn. Een maagdarmlever-arts merkt op dat zulke pijnstillers vaak maagzweren veroorzaken, en soms maagbloedingen. Een internist merkt op dat richtlijnen aanbevelen dat aan oudere mensen aan wie zulke pijnstillers worden voorgeschreven, tevens maagzuurremmers moeten worden geadviseerd, omdat die de kans op maagzweren verminderen. Dat was bij deze patiënt niet gebeurd. Nu werd behandeling gestart met een zuurremmer. De arts in opleiding tot internist gaat verder met een andere patiënte, een 40-jarige huisvrouw met hoge koorts, hoestklachten en kortademigheid. Ze vermoedt een longontsteking. Ze heeft onderzoek afgesproken om de verwekker van de longontsteking te achterhalen en heeft intussen behandeling met antibiotica gestart.

Het doel van zo'n ochtendrapport is tweeledig. Ten eerste is het een dienstoverdracht. We werken tegenwoordig in een drieploegendienst, en 's morgens draagt de nachtploeg over aan de dagploeg. Het tweede doel is continue scholing door patiëntgebonden toetsing en terugkoppeling. Daarom zijn bij het ochtendrapport internisten van allerlei pluimage aanwezig - algemeen internisten, ouderengeneeskundigen, hematologen, oncologen, vasculair geneeskundigen, endocrinologen, nefrologen, infectiologen en immunologen - en daarnaast reumatologen en maagdarmlever-artsen. Die rijkdom aan expertise is nodig voor een kwalitatief goed ochtendrapport en dus voor goede patiëntenzorg en opleiding. Het ochtendrapport eindigt met een zogenoemde zoekvraag, dat is een korte kritische bespreking van wat de wetenschappelijke literatuur zegt over

een specifiek probleem. Heeft bepaling van het urine-amylase nut bij vermoeden van alvleesklierontsteking? Wanneer is stolseloplossende behandeling nodig bij een longembolie, dat is een bloedstolsel in de longen?

### **De eerste grondslag van de interne geneeskunde: van klacht naar diagnose en behandeling**

De eerste kern van de interne geneeskunde is niet moeilijk te vinden. De *curatieve* interne geneeskunde begint met een patiënt die een hinderlijke klacht heeft. De internist tracht een diagnose te stellen en geeft daarna een therapeutisch advies. Bij de *preventieve* interne geneeskunde gaat het, analoog, om het schatten van het risico op een ziekte, respectievelijk het geven van adviezen om dat risico te verkleinen.

### **De tweede grondslag van de interne geneeskunde: de variatie tussen individuen**

De tweede kern van de interne geneeskunde, in feite een kernprobleem, is óók niet moeilijk aan te wijzen. Het is de *variatie tussen individuen*. In het klachtenpatroon, in de ziekteverschijnselen, in de uitslagen bij diagnostische tests, in het beloop van de ziekte zonder behandeling, en in de respons op behandeling. Een fietsenmaker ziet meestal snel wat er mis is met een kapotte fiets: de diagnostiek van kapotte fietsen is niet ingewikkeld. De fietsenmaker hoeft ook geen gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek te doen bij een grote groep fietsen om te weten hoe hij een fiets effectief moet repareren. Fietsen zitten niet zo ingewikkeld in elkaar. Bij mensen ligt het anders. Diagnostiek varieert van heel eenvoudig tot zeer ingewikkeld. Bij de interne geneeskunde is diagnostiek meestal niet simpel, noch de beoordeling van de waarde van diagnostische tests. Behandelingen zijn een enkele keer zó spectaculair effectief dat geen ingewikkeld onderzoek naar effectiviteit nodig is; het klassieke voorbeeld is het effect van penicilline bij longontsteking. Maar meestal is het ingewikkelder.

### **De derde grondslag van de interne geneeskunde: hoe komt men voor de individuele patiënt tot de juiste diagnose en behandeling?**

#### ***Het verhaal van de patiënt en het lichamelijk onderzoek***

De belangrijkste *diagnostische* instrumenten van de internist zijn het verhaal van de patiënt (de *anamnese*) en het lichamelijk onderzoek. Van deze twee is de anamnese het belangrijkste. Lichamelijk onderzoek is vooral informatief indien er onmiskenbare afwijkingen zijn. De betrouw-

baarheid van lichamelijk onderzoek bij minder evidente afwijkingen laat helaas veel te wensen over. Die betrouwbaarheid kan overigens, voor de interne geneeskunde, verbeterd worden door het zelf uitvoeren van eenvoudig echografisch onderzoek. Wij doen dat bijvoorbeeld voor het vaststellen van de vulling van de urineblaas en van de breedte van de holle ader, een maat voor de aanvoer van bloed aan het hart. Wij zouden echografie ook kunnen gebruiken voor het vaststellen van de grootte van lever en milt, en van de aanwezigheid van vrij vocht in de buik (ascites), en dat zou in onderwijs en opleiding moeten worden ingevoerd.

De eerste beginselen van anamnese en lichamelijk onderzoek leert men door probleemgeoriënteerd onderwijs in de ziektekunde. Dat is nodig, maar niet voldoende, omdat het ons informeert over de *gemiddelde* patiënt. En die bestaat niet. Sterker: *ziekten* bestaan niet - alleen zieken [1]. In 1982 werd bij de bekende evolutiebioloog Stephen Jay Gould de diagnose buikvlieskanker gesteld. In handboeken las hij dat de gemiddelde overleving zes maanden was. In 1992 (!) schreef hij daarover een boekhoofdstuk met als titel: *the median is not the message*. *Expertise* in anamnese en lichamelijk onderzoek wordt bepaald door het samenspel van kennis en ervaring. Hoe meer patiënten men ziet, des te meer expertise men opbouwt, des te meer gevoel men krijgt voor de variatie in ziekteverschijnselen tussen individuen, en des te beter men wordt in patroonherkenning.

### **Klinisch redeneren, evidence-based medicine en pathobiologie**

Daarna moet een plan gemaakt worden voor verdere diagnostiek en behandeling. Hoe doet de internist dat? Ze gebruikt klinische redeneringen gebaseerd op kennis uit de zogenoemde evidence-based medicine en de pathobiologie. Pathobiologie houdt zich vooral bezig met de vraag *hoe* iets werkt. Evidence-based medicine houdt zich vooral bezig met de vraag *of* iets werkt, en zo ja, hoeveel. Een van de belangrijkste instrumenten van de evidence-based medicine is het zogenoemde gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoek. Heel kort gezegd gaat dat als volgt: een groep patiënten krijgt door loting behandeling A of behandeling B (dat kan ook zijn: geen behandeling of een nepbehandeling). Na enige tijd wordt vastgesteld in welke van beide groepen de uitkomsten *gemiddeld* het beste zijn.

Velen menen ten onrechte dat evidence-based medicine als methode min of meer 'klaar' is. Niets is minder waar. Ten eerste heeft evidence-



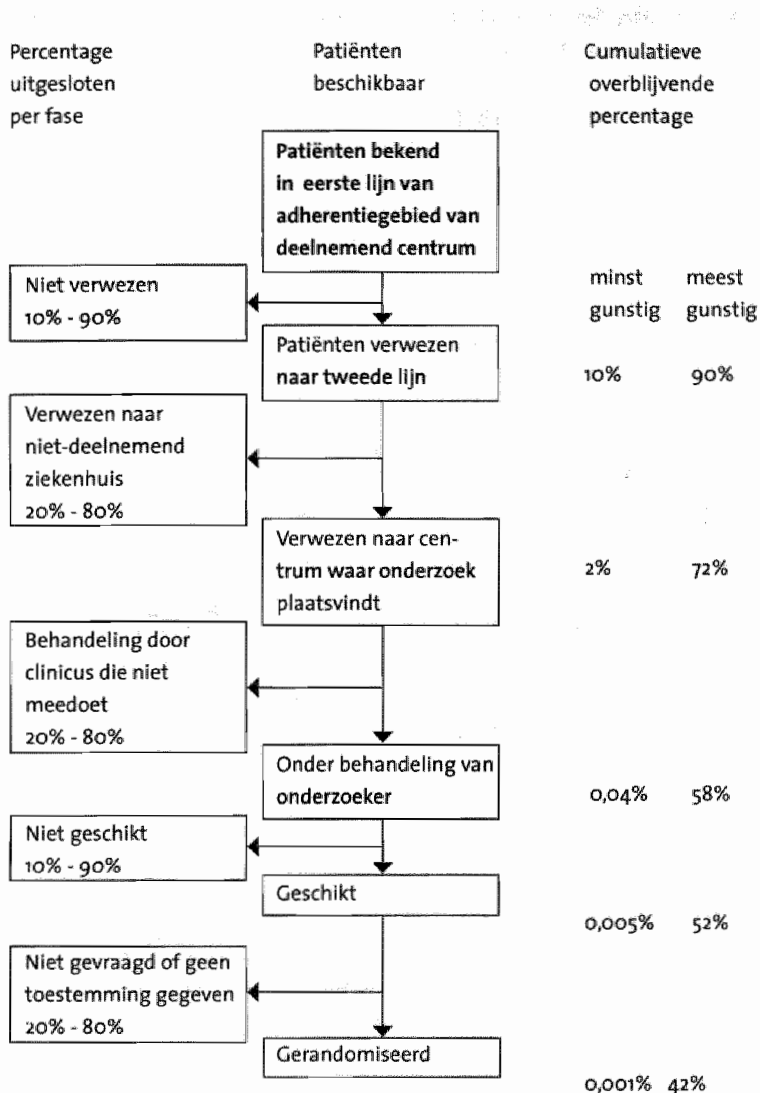
based medicine belangrijke grenzen. Om de beste combinatie van vijf matig effectieve behandelingen bij een chronische ziekte te vinden - een situatie die zich in de interne geneeskunde frequent voordoet - zijn 31 onderzoeken nodig met 186000 patiënten gedurende 155 jaar [2]. Als men zich daar niet bij neer wil leggen, dan zullen pathobiologische inzichten ons verder moeten helpen. Het tweede probleem is de variatie tussen individuen. Anders gezegd: zijn de resultaten uit wetenschappelijk onderzoek toepasbaar op de patiënt in de spreekkamer? Ook daar heeft evidence-based medicine enorme beperkingen. Richtlijnen ontbreken en empirisch onderzoek naar deze vraag is zeer beperkt [3].

Waar gaat het om? De patiënten die meedoen aan wetenschappelijk onderzoek zijn vaak wezenlijk anders dan de patiënten in de spreekkamer. Die selectie kan enorm zijn - zie figuur 1.

Dat zou niet erg zijn als we zouden begrijpen wat het effect is van die selectie op de uitkomsten van het onderzoek. Daar is echter maar heel weinig over bekend, op wat algemeenheden na. Zo zijn patiënten die meedoen aan wetenschappelijk onderzoek vaak gezonder dan patiënten die niet meedoen. Enerzijds betekent dat dat het netto effect (de zogenoemde absolute risicoreductie) in de praktijk groter kan zijn dan in de trial. Anderzijds worden daardoor de bijwerkingen van geneesmiddelen onderschat. Niet-steroidale ontstekingsremmers worden getest bij patiënten zonder buikklachten of hoge bloeddruk, maar worden veelal als pijnstiller voorgeschreven aan oudere mensen, van wie ten minste de helft buikklachten of een hoge bloeddruk heeft. Bloedingen, de gevreesde bijwerking van bloedverduunners zoals cumarinederivaten, komen in de praktijk óók vaker voor dan in trials [3]. Zulk soort selectie moet men dus trachten te verminderen. Toch zal het principieel onmogelijk zijn alle soorten interventies te testen bij alle soorten patiënten. Daarom is inzicht in de pathobiologie nodig om te beoordelen of de uitkomsten van onderzoek *redelijkerwijs* toepasbaar zijn op de patiënt in de spreekkamer.

Zulk inzicht is ook nodig om de waarde te beoordelen van zogenoemde subgroepanalyses. Werkt de interventie bij mannen én vrouwen? Bij ouderen én jongeren? Vroeg én laat na het ontstaan van de ziekte die behandeld wordt? Bij patiënten met én zonder andere ziekten? Een subgroepanalyse die laat zien dat een interventie niet werkt bij patiënten met het sterrenbeeld Vissen maar wel bij alle anderen moet men nege-

**Figuur 1. Het effect van selectie op de fractie patiënten uit de bevolking die meedoet aan een trial in de tweede lijn**



Naar: Rothwell PM. Treating individuals 1. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". Lancet 2005;365:82-93.

ren - want de pathobiologische basis ontbreekt. Tabel 1 toont daarentegen een voorbeeld van een klinische belangrijke subgroepenanalyse.

**Tabel 1. Relatief risico ('hazard ratio') op beroerte naar ernst van arteriacarotisstenose en bloeddruk**

	Systolische bloeddruk (mmHg)			
	<130	130-149	150-169	>170
Stenosegroep				
Bilateraal < 70%	1	1	1	1
Unilateraal ≥ 70%	1,90 (1,94-2,89)	1,18 (0,92-1,51)	1,27 (0,99-1,64)	1,64 (1,15-2,33)
	p = 0,02	p = 0,30	p = 0,13	p = 0,03
Bilateraal ≥ 70%	5,97 (2,43-14,68)	2,54 (1,47-4,39)	0,97 (0,4-2,35)	1,13 (0,50-2,54)
	P = 0,001	p = 0,001	p = 0,95	p = 0,77

De relatieve risico's werden berekend volgens een Cox' regressiemodel, rekening houdend met leeftijd, geslacht en voorafgaande coronaire hartziekten. Een risico van 1 wordt toegekend aan patiënten met een bilaterale stenose < 70%. Een stenose van ≥ 70% houdt alléén dan verband met een verhoogd risico op beroerte bij een relatief lage bloeddruk.

Naar: Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365:176-86.

Bij patiënten met ernstige vernauwingen van de halsslagaderen blijkt het risico op beroerte vergroot, maar alléén bij een relatief lage bloeddruk (<150 mmHg voor dubbelzijdige en <130 mmHg voor een enkelzijdige vernauwing). Bij patiënten bij wie de vernauwing operatief was verholpen was dit verband er niet. Dit is klinisch zeer belangrijk, omdat de vuistregel is dat een lagere bloeddruk *gemiddeld* altijd beter is. Patiënten met ernstige halsslagadervernauwingen zijn een uitzondering op deze regel. Dat is pathobiologisch plausibel omdat bij zulke vernauwingen de druk voldoende hoog moet zijn om de bloeddoorstroming naar het hoofd te waarborgen.

Kortom: soms zijn subgroepanalyses nuttig. In de spreekkamer zit echter geen subgroep maar een individu. En de uitkomst voor het individu, dáár gaat het om. Onderstaand schema toont dat voor de behandeling of de preventie van een willekeurige ziekte. Voor preventie kan men lezen: risico op ziekte respectievelijk preventieve maatregel.

	<i>Uitkomst mét behandeling</i>	<i>Uitkomst zonder behandeling</i>	<i>Behandeling zinvol?</i>
<i>Ziekte</i>	slecht	slecht	nee
	goed	goed	nee
	goed	slecht	ja
	slecht	goed	nee

De laatste regel uit dit schema lijkt op het eerste gezicht verrassend, maar soms kan een behandeling inderdaad juist de uitkomst opleveren die men trachtte te voorkomen, zoals bij operaties die bedoeld zijn overlijden te voorkomen. Een medicamenteus voorbeeld is het advies aan patiënten met een beroerte, aspirine te gebruiken ter preventie van recidieven. Aspirine kan namelijk ook beroerten veroorzaken, al is de netto balans *gemiddeld* positief: aspirine voorkomt meer beroerten dan het veroorzaakt. Maar de patiënt uit de laatste regel van het schema heeft daar weinig aan. Interventies hebben soms ook *bijwerkingen* die anders zijn dan de uitkomst die men tracht te voorkomen. We kunnen dat in het schema opnemen.

	<i>Uitkomst mét behandeling</i>	<i>Uitkomst zonder behandeling</i>	<i>Bijwerkingen behandeling</i>	<i>Behandeling zinvol?</i>
<i>Ziekte</i>	slecht	slecht	ja	nee, integendeel
	slecht	slecht	nee	nee
	goed	goed	ja	nee, integendeel
	goed	goed	nee	nee
	goed	slecht	ja	ja (meestal)
	goed	slecht	nee	ja, ideale situatie
	slecht	goed	ja	nee, integendeel
	slecht	goed	nee	nee, integendeel

Om de patiënt in de spreekkamer goed te kunnen adviseren moeten wij *al* deze uitkomsten kunnen voorspellen. Het is zeer de vraag of subgroepanalyses en zogenoemde risicofuncties ons hier voldoende kunnen helpen [3]. Opnieuw is beter inzicht in de pathobiologie nodig.

Het is dus aannemelijk dat het goed combineren van inzichten uit evidence-based medicine en pathobiologie resulteert in de beste diagnostiek en behandeling voor de individuele patiënt. Hoe organiseren we dat?

#### **De vierde grondslag van de interne geneeskunde: de organisatie van patiëntenzorg, opleiding en nascholing**

De selectie van de beste diagnostiek [4] en behandeling is ingewikkeld. Daarom is voortdurende, praktijkgebonden methodologische scholing nodig om evidence-based medicine en pathobiologie op de juiste wijze toe te passen. Dat geldt niet alleen voor artsen in opleiding tot internist, dat geldt zeker óók voor internisten.

Dat alles heeft gevolgen voor hoe men een academische afdeling interne geneeskunde moet organiseren. Geneeskundestudenten en artsen in opleiding tot internist dienen veel patiënten te zien, deels zelf en deels door patiëntendemonstraties. Bij zulke demonstraties moet de patiënt zoveel mogelijk zélf aanwezig zijn. Er is geen betere manier om gevoel te krijgen voor de variatie in het verhaal van de patiënt dan het van de patiënt zélf horen van dat verhaal. Er moet bovendien effectieve terugkoppeling zijn. Daarvoor is het nodig dat ervaren experts aanwezig zijn, als rolmodel en als gever van feedback. Essentieel is dat experts ook elkaar voortdurend bij- en nascholen, enerzijds omdat de subdisciplines binnen de interne geneeskunde niet scherp afgrensbaar zijn, en anderzijds omdat de bevolking veroudert - 40% van de patiënten opgenomen in een ziekenhuis is ouder dan 65 jaar - en omdat oudere patiënten vaak verscheidene aandoeningen tegelijk hebben. Enigszins gechargeerd zijn er twee contrasterende modellen. In het ene staat de ziekte centraal, vaak *onder behandeling van een subspecialist die weinig andere taken heeft*. Het gevaar daarvan is vertechnisering, fragmentatie, toename van kosten en veronachtzaming van aandoeningen waarin de subspecialist geen expert is [5]. Bij een patiënt met meer dan één interne aandoening worden dan verscheidene subspecialisten betrokken, met als nadeel verdunning van de verantwoordelijkheid en onduidelijkheid voor de patiënt. In het andere model staat de patiënt centraal. Indien enigszins mogelijk behandelt één internist alle intern-geneeskundige aandoeningen die de patiënt heeft, eventueel na consultatie van subspecialisten. Daartoe dient men te beschikken over internisten die volledig internist zijn met extra kennis op een deelgebied, en dient men zulke

internisten dus ook op te leiden. Het voornaamste bezwaar dat tegen dit model wordt aangevoerd, is dat de geleverde zorg niet optimaal zou zijn, omdat het onmogelijk is alles te weten. Het is waar dat het onmogelijk is alles uit het hoofd te weten. Maar het is wel degelijk mogelijk een breed georiënteerd internist te worden en te blijven indien men om weet te gaan met elektronische gegevensbestanden, een goed zicht heeft op de eigen grenzen, en een goed netwerk heeft van te consulteren deelspecialisten. Dat alles wordt bevorderd door een goed geïntegreerde afdeling interne geneeskunde. Goed omgaan met elektronische gegevensbestanden blijkt overigens een kunst die men moet leren, bijvoorbeeld van een clinical librarian. Die dient derhalve in opleidingsziekenhuizen ter beschikking te staan.

Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de vraag welk model het beste is. Het lijkt mij aannemelijk dat voor *sommige* patiënten het ziektegeoriënteerde model beter is, maar voor de *meesten* het patiëntgeoriënteerde. Het patiëntgeoriënteerde model heeft daarnaast zeker voordelen voor onderwijs, opleiding en onderzoek binnen de interne geneeskunde, en dient daarom uitgangspunt te zijn. Hoe zou men anders op het idee komen imatinib (een middel dat wordt gebruikt bij chronische myeloïde leukemie, een vorm van bloedkanker) te testen bij ongevoeligheid voor insuline, zoals men ziet bij diabetes?

Het instandhouden van een groep breed georiënteerde internisten-met-een-extra-expertise vergt een veelheid aan gemeenschappelijke besprekingen en activiteiten, en nauwe samenwerking tussen deelgebieden binnen één afdeling. De experts (de stafleden) moeten dus de tijd krijgen te scholen en geschoold te worden.

Daaruit volgen twee strenge adviezen aan mensen die de wereld willen verbeteren. Ten eerste: wie het curriculum van geneeskundestudenten en van artsen in opleiding tot internist wil veranderen, moet zich realiseren dat de hoeveelheid contact met patiënten bepaalt wie een goede arts of specialist wordt. Portfolio's, cursorisch onderwijs en reflectiedagen zijn goed, maar patiënten zien is beter. Ten tweede: wie de organisatie van een samenhangende groep klinische disciplines zoals de interne geneeskunde wil veranderen, moet zich realiseren dat die samenhang nodig is voor goede patiëntenzorg, voor goed wetenschappelijk onderzoek en voor goede scholing van geneeskundestudenten en van artsen in opleiding tot internist.

## **De vijfde grondslag van de interne geneeskunde: opvattingen over oorzaken van ziekten [6]**

Opvattingen over oorzaken van ziekten zijn de grondslag van evidence-based medicine én pathobiologie. Daar wordt weinig aandacht aan besteed - helaas, want bij het redeneren over oorzaken van ziekten worden iedere dag veel fouten gemaakt. Die onzorgvuldigheid bij het denken over oorzakelijkheid wordt goed zichtbaar bij kwesties zoals die van het chronische-vermoeidheidssyndroom - is het een ziekte? Wat zijn de oorzaken? Maar ook bij gewone, 'gevestigde' aandoeningen blijken onze opvattingen over ziekteoorzaken belangrijk. Een recente discussie over urineweginfecties [7] illustreert dat. Daaruit blijkt namelijk dat het niet duidelijk is hoe urineweginfecties moeten worden gedefinieerd doordat onzekerheid bestaat over de oorzaken ervan. Vervolgens blijkt dat de 'beste' strategie voor diagnostiek en behandeling van urineweginfecties afhangt van de definitie die men prefereert, dus van de opvatting die men heeft over oorzaken van urineweginfecties.

Kortom: achter opvattingen over diagnostische tests en behandelstrategieën gaan opvattingen over oorzaken van ziekte schuil. En: het identificeren van oorzaken van ziekten blijkt opmerkelijk moeilijk. Om het denken over oorzaken van ziekten te verbeteren, doe ik vier aanbevelingen.

### ***Aanbeveling 1: denk niet: 'iedere ziekte heeft één hoofdoorzaak', maar gebruik de concepten 'deeloorzaken en oorzakelijk complement'***

De epidemioloog Kenneth Rothman heeft in 1976 over het denken over oorzaken van ziekten een klassiek artikel geschreven [8]. Zijn denkmodel over oorzakelijkheid is toepasbaar op alle denken over oorzaak en gevolg; of dat nu epidemiologisch, klinisch of pathobiologisch georiënteerd is.

Een *oorzaak* van een ziekte is een gebeurtenis, toestand of eigenschap die voorafgaat aan de ziekte en waarzonder de ziekte niet of pas later zou zijn ontstaan. Deze definitie brengt vier concepten met zich mee. In de geneeskunde gaat het altijd om *deeloorzaken*. Diabetes kan leiden tot nierfalen, maar dit komt uiteindelijk bij minder dan 50% van de diabetespatiënten voor, zodat kennelijk andere deeloorzaken aanwezig moeten zijn voordat diabetes leidt tot nierfalen. Roken kan leiden tot longkanker, maar de meeste mensen die roken krijgen geen long-

kanker. Een *voldoende oorzaak* is een set deelloorzaken die, indien aanwezig, onvermijdelijk tot de ziekte leidt. Een *noodzakelijke oorzaak* is een deelloorzaak waarzonder een ziekte niet ontstaat [9]. Studenten geneeskunde leren dat roken, een hoge cholesterolconcentratie in bloedplasma, hoge bloeddruk en diabetes mellitus oorzaken zijn van een hartinfarct. Dat is niet juist: het zijn deelloorzaken. Zelfs in combinatie zijn deze factoren overigens geen *noodzakelijke* deelloorzaak, want hartinfarcten komen ook voor bij patiënten bij wie al deze factoren afwezig zijn, noch een *voldoende* oorzaak, want hartinfarcten komen soms niet voor bij patiënten bij wie al deze factoren wél aanwezig zijn. Het *oorzakelijke complement* van een deelloorzaak  $D$  is de verzameling andere deelloorzaken die samen met  $D$  een voldoende oorzaak van een ziekte vormt. Als wij geïnteresseerd zijn in oorzaken van longtuberculose en als besmetting met de tuberkelbacil  $D$  is, dan is het oorzakelijke complement de set overige factoren die bepaalt of de patiënt longtuberculose krijgt, zoals de voedingstoestand en de effectiviteit van het afweersysteem. Een ander fraai voorbeeld van het belang van het oorzakelijke complement is dat van twee zusters met een identieke erfelijke afwijking, namelijk autosomaal dominante retinitis pigmentosa, een ziekte van het netvlies. De ene was blind, de andere een vrachtwagenchauffeur die ook 's nachts haar weg goed wist te vinden [10].

Is dat alles nu praktisch van belang? Jazeker. Wie het concept deelloorzaak gebruikt, zal niet de fout maken nieuw ontdekte 'oorzaken' van een ziekte alleen op te sporen bij patiënten bij wie de 'bekende' oorzaken afwezig zijn. Een voorbeeld: sommigen meten bij patiënten met een beroerte het homocysteïnegehalte [11], maar zij doen dat alleen bij patiënten die niet roken en geen hoog cholesterol, hoge bloeddruk of diabetes hebben. Men denkt dus: de oorzaak van de beroerte is óf dit óf dat, waarbij men zich geen rekenschap geeft van het concept 'deelloorzaak'. Varianten van dit probleem komen frequent en in vele gedaanten voor. Wie het concept deelloorzaak gebruikt, is niet verbaasd te lezen dat bij longontstekingen frequent meer dan één microbiële verwekker een rol speelt [12]. Wie het concept deelloorzaak gebruikt, is beter in staat medische fouten te voorkomen. Een paar jaar geleden behandelde ik een jonge vrouw die vanwege een ernstige bloedvatontsteking elders behandeld was met afweerremmende medicijnen, waarbij de weekdosis abusievelijk als dagdosis was gegeven, die dus zeven keer te hoog was, hetgeen door de verwijzende artsen niet was opgemerkt. Het gevolg was ernstige remming van de afweer, waardoor patiënte een bloed-



vergiftiging ontwikkelde en steeds zieker werd (het is overigens goed afgelopen). Nu kun je zeggen: de voorschrijvende arts is de oorzaak - die heeft de fout gemaakt. Maar dat was natuurlijk niet voldoende: de apotheek had de ongebruikelijke dosering kunnen opmerken; de verpleging idem; collega-artsen evenzo; en een wekelijkse grote visite met systematische revisie van de medicatie had de fout eveneens opgemerkt. Kortom: deelloorzaken, in dit geval: noodzakelijke deelloorzaken. *En iedere noodzakelijke deelloorzaak is een kans op preventie.* Wie het concept deelloorzaak gebruikt, beseft dat het contrast van 'erfelijke ziekten' tegenover 'niet-erfelijke ziekten' misleidend is. Fenylyketonurie is een 'erfelijke' ziekte waarbij mentale retardatie ontstaat bij blootstelling aan fenylyalanine (een aminozuur) in het dieet. Zonder de erfelijke afwijking geen mentale retardatie, dus mentale retardatie bij fenylyketonurie is '100% erfelijk'. Maar zonder een dieet waarin fenylyalanine zit, óók geen mentale retardatie, dus mentale retardatie bij fenylyketonurie is '100% niet-erfelijk'. Zonder blootstelling aan het humaan immunodeficiëntievirus geen HIV-infectie, dus HIV-infectie is '100% niet-erfelijk'. Maar sommige individuen die herhaaldelijk aan HIV worden blootgesteld krijgen desondanks geen HIV-infectie, waarschijnlijk doordat zij een erfelijk bepaalde celreceptor voor HIV missen. De aanwezigheid van die receptor is kennelijk een noodzakelijke voorwaarde voor het oplopen van een HIV-infectie: een HIV-infectie is dus '100% erfelijk'. Indien men zich niet realiseert dat ziekten ontstaan door een ingewikkeld samenspel van erfelijke en niet-erfelijke factoren, blijven belangrijke kansen voor preventie en behandeling onbenut [13].

### ***Aanbeveling 2: besef dat ziekten niet bestaan en dat diagnostische criteria berusten op afspraken***

Ziekten bestaan niet. Ze worden niet 'herkend'. Wat wij een 'ziekte' noemen ontstaat door wat wij waarnemen aan patiënten in combinatie met onze opvattingen over de oorzaken daarvan. Wij zien, laten we zeggen, patiënten met koortsende ziekten die in vochtige omstandigheden leven en wij noemen dat moeraskoorts. Nu wordt de malariaparasiet ontdekt en van de moeraskoortsen splitsen wij malaria af; de rest heet nog steeds moeraskoorts. Maar dat betekent niet dat wij malaria als ziekte konden herkennen los van onze opvatting dat die parasiet daarbij een oorzakelijke rol speelt. Vervolgens zeggen wij: besmetting met die parasiet is noodzakelijk voor malaria. Zo ook: besmetting met de tuberkelbaci is noodzakelijk voor het ontstaan van longtuberculose en: besmetting met de meningokok is noodzakelijk voor het ontstaan van

meningokokkenmeningitis, een vorm van nekkramp. Dit soort uitspraken zegt echter meer over de classificatie van ziekten en over de afspraken die wij daarover met elkaar hebben gemaakt, dan over ons inzicht in de deeloorzaken van moeraskoorts, longontsteking of meningitis. Merk op dat de juistheid van diagnostische criteria afhangt van de juistheid van onze opvattingen over ziekteoorzaken. De genoemde voorbeelden laten immers zien dat onze opvattingen over oorzaken van een ziekte de criteria voor de diagnostiek van die ziekte bepalen.

Classificatie van ziekten is moeilijk doordat ons inzicht in de deeloorzaken van ziekten heel beperkt is. Het is instructief eens te kijken naar een vroege poging tot classificatie, in dit geval van diersoorten, in een oude Chinese encyclopedie getiteld *Hemels Emporium van Welwillende Kennis* [14]: "Dieren zijn te onderscheiden in 1) toebehorend aan de Keizer, 2) gebalsemd, 3) getemd, 4) speenvarkens, 5) zeemeerminnen, 6) fabeldieren, 7) zwerfhonden, 8) die welke in deze classificatie zijn opgenomen, 9) die welke te keer gaan als dwazen, 10) ontelbare, 11) die welke zijn getekend met een heel fijn kameelharen penseel, 12) enzovoorts, 13) die welke net een vaas hebben gebroken, 14) die welke uit de verte op vliegen lijken." Dat vinden wij primitief, omdat onze inzichten in de samenhang van diersoorten sinds Darwin sterk is toegenomen. Maar vergelijk de 10<sup>e</sup> versie van de *International Classification of Diseases*, van de World Health organisation, uit 1992, vrij vertaald: "1) Bepaalde infectieuze en parasitaire ziekten, 2) nieuwvormingen, 3) bloedziekten, 4) stofwisselingsziekten, 5) gedragsstoornissen, 6) ziekten van het zenuwstelsel, 7) oogziekten, 8) oorziekten, 9) bloedvatziekten, 10) ziekten van het ademhalingssysteem, [...], 15) zwangerschap, 16) bepaalde aandoeningen vlak na de geboorte, 17) aandoeningen bij chromosoomafwijkingen, 18) abnormale bevindingen die nergens anders onder vallen, 19) ongevallen en vergiftigingen [...]". Hoe zal deze classificatie er over 30 jaar uitzien, nadat inzichten verkregen uit genomics, proteomics en metabolomics zijn verwerkt? Dat zal afhangen van de vraag in hoeverre deze technieken ons in staat zullen stellen de pathobiologie van de hele mens beter te begrijpen, inclusief de talloze variaties daarin. Dat zou wel eens veel langer kunnen duren dan menigeen denkt.

***Aanbeveling 3: besef dat het concept van deeloorzaken en oorzakelijk complement tot gevolg heeft dat het biologische belang van een deeloorzaak voor het ontstaan van een ziekte niet kan worden afgeleid uit de sterkte van het verband tussen die deeloorzaak en de ziekte [8]***

De sterkte van het verband tussen een deeloorzaak en een ziekte wordt bepaald door te vergelijken hoe vaak de ziekte voorkomt bij aan- en afwezigheid van de deeloorzaak. Dat wordt vervolgens uitgedrukt als relatief risico of als risicoverschil, een absolute maat. De sterkte van dat verband hangt daardoor af van twee factoren. De eerste factor is de *frequentie* van voorkomen van het oorzakelijke complement. Besmetting met de tuberkelbacil leidt bij ondervoeding - een deel van het oorzakelijke complement - veel vaker tot longontsteking dan bij goed gevoede mensen, en het verband tussen die besmetting en longontsteking is dus sterker bij ondervoeding. Maar dat zegt niets over het biologische belang van besmetting met de tuberkelbacil voor het ontstaan van longontsteking. (Het zegt wél iets over het praktische belang van die besmetting voor de volksgezondheid.) De tweede factor is de prevalentie van sets voldoende oorzaken die niet de blootstelling in kwestie bevatten ten opzichte van die sets die die blootstelling wél bevatten. Twee belangrijke deeloorzaken van hypothyreoïdie (dat is een te langzaam werkende schildklier) zijn ontsteking van de schildklier en jodiumgebrek. In gebieden met veel jodiumgebrek is het verband van ontsteking met hypothyreoïdie zwak; in gebieden met weinig jodiumgebrek is het andersom. Wederom: dat zegt niets over het biologische belang van die ontsteking voor het ontstaan van hypothyreoïdie.

We gebruiken dit soort kennis veelal impliciet, bij het schatten van de voorafkans op ziekte in een individuele patiënt. Een twintigjarige, ondervoede, Somalische azielzoekster met vocht in de buik (ascites), kan heel goed een vorm van tuberculose, namelijk peritonitis tuberculosa, hebben. Bij een vijftigjarige vrouw van Nederlandse komaf zijn alcohol-misbruik of kanker van de eierstokken veel waarschijnlijker. Het gevaar nu is dat zwakke verbanden worden afgedaan als biologisch irrelevant. Het verband tussen homocysteïnespiegel en hartinfarct is *gemiddeld* niet indrukwekkend. Dat sluit niet uit dat het voor sommige individuen zeer belangrijk is - bij hen is kennelijk het ons nog onbekende oorzakelijke complement aanwezig [15,16].

***Aanbeveling 4: wantrouw inductie en verificatie, vertrouw falsificatie [8]***

Onze opvattingen over oorzaken van ziekten blijken gebaseerd op *inductie*, dat wil zeggen dat wij door herhaalde observaties bij zieke en gezonde mensen generaliseren naar deelloorzaken van ziekten, een opvatting die teruggaat op de filosofen Francis Bacon en John Stuart Mill. En inderdaad: een patiënt krijgt diabetes en daarna een hartinfarct en wij concluderen: daardoor. Een patiënt krijgt huiduitslag na een antibioticum en wij concluderen: door het antibioticum. Een patiënt met hardnekkige hooikoorts heeft minder klachten na een homeopathicum en sommigen concluderen: door het homeopathicum. De haan kraait en daarna gaat de zon op: daardoor?

***Inductie is geen goede basis voor oordelen over oorzakelijkheid***

Er is niets mis met inductie als methode om ideeën op te doen over oorzaken van ziekten, maar inductie kan niet worden gebruikt om vast te stellen of een blootstelling A inderdaad een deelloorzaak is van ziekte B. De filosofen David Hume en Bertrand Russell hebben er overtuigend op gewezen dat inductie als manier van argumenteren, hoe ogenschijnlijk plausibel soms ook, berust op de irrationele aanname dat een B-na-A-patroon dat zich in het verleden heeft voorgedaan zich ook in de toekomst zal voordoen. Anders gezegd: er zijn geen eigenschappen waaraan wij oorzakelijke B-na-A-patronen kunnen herkennen en dus onderscheiden van niet-oorzakelijke B-na-A-patronen. 'Resultaten behaald in het verleden bieden geen garantie voor de toekomst.'

***Hypothesen over oorzaken van ziekten zijn wel weerlegbaar, maar niet bewijsbaar***

De enig juiste, want logisch houdbare, redenties over oorzakelijkheid zijn die welke volgen uit de falsificatieleer van Karl Popper. Observaties kunnen consistent zijn met een hypothese over oorzaak en gevolg, maar observaties, hoe talrijk en consistent ook, kunnen een hypothese nooit bewijzen. Anderzijds kan één enkele observatie een hypothese wél weerleggen. Draai de haan zijn nek om en kijk of de zon dan nog opgaat. We kunnen niet bewijzen dat roken longkanker veroorzaakt, maar we kunnen wél alternatieve verklaringen voor het verband tussen roken en longkanker weerleggen en dat is ook uitgebreid gebeurd. Daardoor is de veronderstelling dat roken longkanker veroorzaakt de beste beschikbare verklaring voor de gegevens die voor ons liggen. We kunnen niet bewijzen dat diabetes hartinfarcten veroorzaakt, maar we kunnen wel alternatieve verklaringen weerleggen. Diabetes gaat bijvoorbeeld vaak

gepaard met een hoge bloeddruk. De hypothese dat het verband tussen diabetes en hartinfarct verklaard wordt door een verhoogde bloeddruk kan worden weerlegd door aan te tonen dat het verband tussen diabetes en hartinfarct óók bestaat onder individuen met een normale bloeddruk, want bij hen speelt een verhoogde bloeddruk uiteraard geen rol.

*Kunnen we echt niet bewijzen dat blootstelling A een de oorzaak is van ziekte B?*

Nee, dat kan écht niet. Ook de postulaten van Koch 'bewijzen' niets, doordat het eerste postulaat een cirkelredenering bevat [17]. Dat postulaat luidt: 'Het micro-organisme moet in ieder ziektegeval aanwezig zijn.' Het circulaire aspect zit in 'in ieder ziektegeval', alsof ziekten herkend worden los van de ontdekking van micro-organismen. Dat is niet het geval.

Zijn er dan geen criteria op grond waarvan we kunnen besluiten of iets een de oorzaak is van ziekte? Die bestaan wel, maar helaas zijn ze gebaseerd op inductieve redeneringen en daardoor onhoudbaar. De bekendste zijn die van de epidemioloog Austin Bradford Hill: 1. sterkte van een verband tussen mogelijke de oorzaak en ziekte; 2. consistentie van het verband onder verschillende omstandigheden; 3. specificiteit van het verband: één oorzaak leidt tot één effect, en niet tot meer dan één; 4. oorzaak komt vóór gevolg; 5. biologische gradiënt, dat wil zeggen een monotone dosis-responsrelatie; 6. plausibiliteit; 7. coherentie met andere gegevens; 8. experimenteel bewijs en 9. analogie [18]. Van deze criteria is alleen het vierde criterium houdbaar: oorzaak gaat vooraf aan gevolg [8,19,20].

Het is natuurlijk wél mogelijk te 'bewijzen' dat een patiënt een ziekte heeft *wanneer daarmee wordt bedoeld: voldoet aan de criteria die per afspraak die ziekte definiëren*. De circulariteit hiervan is evident. Zo gauw die criteria ontbreken of controversieel zijn vervalt zelfs de mogelijkheid te 'bewijzen' dat een individu lijdt aan een ziekte (bijvoorbeeld het chronische-vermoeidheidssyndroom). En als de criteria, per afspraak, veranderen, zijn sommigen ineens ziek en anderen niet meer, zoals bijvoorbeeld is gebeurd bij diabetes, osteoporose en dementie.

*Gevolgen van de falsificatieleer voor wetenschappelijk onderzoek*

Goed wetenschappelijk onderzoek bestaat uit het afleiden van voorspellingen uit hypothesen en het vergelijken van deze voorspel-

lingen met observaties van de werkelijkheid. De hypothese moet zó zijn opgesteld dat ze weerlegbaar is door observaties. Vage hypothesen hebben namelijk vage gevolgen en die zijn moeilijk testbaar. Een goede hypothese genereert toetsbare en nauwkeurige voorspellingen, overleeft weerleggingspogingen en brengt veel observaties onder één noemer. De consequenties van deze opvattingen voor wetenschappelijk onderzoek in de geneeskunde, en uiteindelijk voor klinisch handelen, zijn niet minder dan dramatisch. We hebben niets aan onderzoekers die hun favoriete hypothese willen 'bewijzen', want bewijzen is een illusie. Wetenschappelijke creativiteit bestaat uit doen van voorspellingen op grond van hypothesen en het bedenken van onderzoek waarmee die voorspellingen weerlegd kunnen worden. Een goede hypothese over oorzaken van ziekte leidt tot voorspelbaarheid van waarnemingen en is testbaar.

Het is dus beter hypothesen te trachten te weerleggen dan observaties te herhalen en tot bewijs te verheffen. De vraag is niet of een verband tussen blootstelling en ziekte bewezen oorzakelijk is, maar welke andere hypothesen zo'n verband kunnen verklaren en welke daarvan weerlegbaar zijn.

De uitdrukking 'poging tot weerlegging van een hypothese' heeft overigens geen emotionele lading en hoort die ook niet te hebben. Het geloof of ongeloof van de onderzoeker in een hypothese zegt immers niets over de juistheid ervan. Waarom het gaat is dat weerleggingspogingen informatiever zijn dan verificatiepogingen. Als een hypothese over ziekteoorzaken weerleggingspogingen overleeft, ondersteunt dat die hypothese méér dan als men nog eens zou aantonen dat het door de hypothese gepostuleerde verband tussen blootstelling A en ziekte B ook bestaat in, zeg, Maastricht, Meppel of Medemblik.

*De juistheid van een hypothese over oorzaken van ziekte is niet kwantificeerbaar*

Zonder problemen is deze conclusie niet. In het afleiden van voorspellingen uit hypothesen zitten namelijk allerlei aannamen verborgen. Wij kunnen zulke aannamen wel onderzoeken en trachten te weerleggen, maar niet bewijzen. De validiteit van onze conclusies hangt dus onlosmakelijk af van ons subjectieve geloof in zulke aannamen. Weliswaar kunnen wij, indien wij bereid zijn ons subjectieve geloof te kwantificeren, met de regel van de Engelse filosoof Thomas Bayes en de klassieke

waarschijnlijkheidsleer een valide schatting doen van de juistheid van onze conclusies, maar deze schatting blijft een functie van ons initiele, subjectieve geloof. De objectieve juistheid van een hypothese over deeloorzaken van ziekte is niet kwantificeerbaar. Een hypothese die veel intelligente pogingen tot weerlegging heeft overleefd is een betere hypothese dan één die zulke weerleggingspogingen niet heeft ondergaan, maar er bestaat geen systeem om uit te rekenen hoeveel beter. Dat is een belangrijk en vooralsnog onopgelost probleem [21].

Opvattingen over oorzaken van ziekten zouden in het geneeskunde-curriculum en bij nascholingen veel explicieter aan de orde moeten komen dan nu gebeurt. Indien men daarbij werkelijk bestaande diagnostische en therapeutische adviezen als onderwijsmateriaal gebruikt, leren studenten geneeskunde en medisch specilaisten, al dan niet in opleiding, niet alleen het nodige over allerlei aandoeningen, maar leren zij bovendien kritisch denken over deze grondslag van hun vak.

Samengevat:

- Bij het denken over oorzaken van ziekten maakt men vaak twee fouten: men redeneert vanuit een concept van één ziekte, één oorzaak; en men gebruikt inductieve redeneringen
- Er is een universeel toepasbaar denkmodel over oorzaken van ziekten, met als kernconcepten *deeloorzaak*, *voldoende oorzaak*, *noodzakelijke oorzaak* en *oorzakelijk complement*
- Consequent toepassen van dit model zal belangrijke gevolgen hebben voor onderwijs in de geneeskunde, voor wetenschappelijk onderzoek, en voor patiëntenzorg
- Er zijn géén criteria waaraan 'kandidaat-deeloorzaken' van ziekten moeten voldoen opdat wij kunnen besluiten of iets een deeloorzaak is van een ziekte, behalve één: deeloorzaak moet vooraf gaan aan ziekte
- Hypothesen over deeloorzaken van ziekten kunnen wel worden weerlegd, maar niet bewezen

### ***De zesde grondslag van de interne geneeskunde: effectief communiceren***

Onderwijs, opleiding, onderzoek, patiëntenzorg: alles is afhankelijk van effectieve communicatie. Daar wordt te weinig aandacht aan besteed. Wij weten bijvoorbeeld wel dat patiënten gewoonlijk grote moeite hebben met het concept 'kans' of 'risico', maar dat wil niet zeggen

dat wij structureel aandacht besteden aan hoe een arts daarover moet communiceren.

Mijn stelling is dat de sleutel tot effectief communiceren ligt in de bereidheid en het vermogen van de spreker of de schrijver zich te verdiepen in de toehoorder of de lezer.

Het is goed voor onze bescheidenheid te beseffen dat dat beginsel, en de consequenties ervan, al ongeveer 1900 jaar geleden zijn vastgelegd in een dik leerboek. De schrijver van dat boek was Marcus Fabius Quintilianus [22]. Dat boek heet *Institutio oratoria*. Het is een handboek voor de opleiding tot redenaar, geschreven in de jaren 92 tot 95 van onze jaartelling. Marcus Fabius Quintilianus was een in Noord-Spanje geboren Romein, die in 69, na de moord op Nero, met de keizerskandidaat Galba uit Spanje naar Rome kwam en die de eerste was die een onder Vespasianus ingestelde en van staatswege bezoldigde leerstoel in de retorica bekleedde, een hoogleraar communicatiewetenschap zouden we nu misschien zeggen. Wat Quintilianus heeft opgeschreven over effectief communiceren is voor ons nog steeds relevant. Ik zal dat illustreren aan communicatie in de wetenschap.

Quintilianus' *Institutio* was het resultaat van vijf eeuwen theorievorming over en onderwijs in de welsprekendheid. Invloed in het Griekse en Romeinse leven van die tijd was in belangrijke mate gebaseerd op het vermogen anderen te overtuigen van de eigen standpunten, en daarbij spelen argumentatie en stijl een hoofdrol. En zo is het in de medische wetenschap van nu ook. Wie denkt dat de koele feiten voor zichzelf spreken vergist zich: of een manuscript in een prestigieus tijdschrift wordt gepubliceerd hangt wel degelijk mede af van de manier waarop de argumenten worden gerangschikt en verwoord.

De redenaar, zo ook de schrijver van nu, heeft volgens Quintilianus drie taken. Hij moet zijn gehoor of zijn lezers *informer*en, hij moet *onderhoudend* zijn - je moet het niet gortdroog en stomvervelend opschrijven: een kwestie van stijl dus - en hij moet de *emoties van zijn publiek bespe*len. Niet voor niets vindt men in de inleiding van een artikel of subsidieaanvraag over aandoening X gewoonlijk de informatie dat X vaak voorkomt, (desnoods in een klein deel van de bevolking, maar daar dan ook héél vaak!), en dat bovendien X een héél erge ziekte is - de schrijver tracht emoties op te wekken bij de lezer, die immers wordt uitgenodigd zich te



realiseren dat de lijders aan ziekte X inderdaad beklagenswaardig zijn, en - bij uitbreiding - dat het betoog dat nu komt de aandacht van de lezer meer dan waard is, of het geld van de subsidiegever, et cetera.

Een redenaar doorloopt vijf fasen:

1. Vinding (*inventio*): wat; standpunten; argumenten
2. Ordening (*dispositio*)
3. Verwoording (*elocutio*)
4. Geheugentraining
5. Voordracht

Daarvan zijn de eerste drie van rechtstreeks belang voor de schrijver. De *vinding* is het bedenken hoe de zaak moet worden aangepakt; wat de grondvraag is; wat de standpunten zullen zijn en welke de argumenten. Bij de *ordering* plaatst de schrijver alle bij de vinding opgespoorde elementen in de juiste volgorde en doet dat op een stilistisch passende manier: dat laatste heet de *verwoording*.

Wat betekent dat nu voor de wetenschappelijke artikelen van nu? Ik zal u een paar voorbeelden geven. Er zijn verschillende soorten artikelen, zoals overzichtsartikelen, bijvoorbeeld de 'verhalende' en de 'systematische', en zogenoemde oorspronkelijke artikelen - in die laatste worden nieuwe feiten aangedragen, en de lezer moet worden overtuigd niet alleen van de juistheid van die feiten maar ook van hun relevantie. De opbouw van die oorspronkelijke artikelen ligt vast - daar zijn internationale afspraken over.

Opbouw van een 'oorspronkelijk artikel':

1. Titel
2. Samenvatting
3. Inleiding
4. Methoden
5. Resultaten
6. Bespreking
7. Literatuurverwijzingen

Quintilianus benadrukt voortdurend dat de spreker in dialoog is met zijn gehoor - en de schrijver met zijn veronderstelde lezers. Men moet zich dus een beeld vormen van wie de lezer is. Wat interesseert hem? Wat zijn zijn opvattingen? Dat zijn lastige vragen en ik kom daar

nog op terug. Maar één ding staat vast: de lezer van nu heeft haast. En daarom zijn declaratieve titels zoals '*De lezer heeft haast*' meestal beter dan descriptieve zoals '*De lezer en zijn tijdsbesteding*'. Want declaratieve titels laten de lezer meteen zien waar de schrijver naartoe wil, waar de schrijver de lezer van wil overtuigen. Dat scheelt tijd.

Nu een paar opmerkingen over de *Inleiding*. Die levert vaak veel problemen op. Dat is niet verwonderlijk, want het complete probleem van de vinding moet worden opgelost voordat de *Inleiding* goed op papier kan komen. Wat wil ik zeggen? En wat zijn de argumenten? De belangrijkste fout die beginners maken is dat zij in de *Inleiding* opsommen wat zij zelf allemaal recent geleerd hebben - zij verliezen dus hun lezers uit het oog, want die weten veel daarvan al. In plaats daarvan doet een goede *Inleiding* drie mededelingen, en meestal ook niet veel meer dan drie, namelijk (1) X is een belangrijk probleem; (2) om X op te lossen is (onder meer) Y nodig; (3) wij hebben Y voor u uitgezocht, en daar doet dit artikel verslag van.

Merk op dat (1) en (2) stellingen zijn en ondersteund moeten worden door argumenten. Daarover zegt Quintilianus werkelijk allerlei behartenswaardigs. Bijvoorbeeld:

- Geef niet te veel argumenten: tijd en aandachtsboog van de toehoorders zijn beperkt.
- Zorg dat de argumenten relevant zijn en ondersteunend; zaai geen twijfel. Wees, als het even kan, dus niet 'even handed'! Ook zwakke argumenten kun je beter weglaten, want die zaaien ongewenste twijfel omtrent de juistheid van de stelling.
- Argumentatie is een dialoog met het publiek.
  - Geef eerst de stelling, dan de argumenten en niet andersom. Dat is namelijk veel gemakkelijker voor de lezer. Als ik zeg: 'de zaal zit vol en het publiek luistert aandachtig, dan weet u nog niet waar ik naartoe wil. 'Daarom ben ik tevreden' komt dus als verrassing. De omgekeerde volgorde - 'ik ben tevreden, omdat', et cetera, is gemakkelijker voor u. Dus, dames en heren internisten in opleiding, als u overdraagt, zoals op een ochtendrapport, dan moet u beginnen met een werkdiagnose, met daarna de argumenten, want dan vergt u minder van uw gehoor. Om dezelfde reden adviseert Quintilianus uitweidingen aan het eind te geven, niet aan het begin.
  - De dialoog moet beginnen, moet gebouwd worden op stellingen die al door het publiek aanvaard zijn: van aanvaarde stellingen (let-

terlijk loci communes = gemeenplaatsen) via argumenten naar de conclusies (de nieuwe stellingen die de schrijver door het publiek aanvaard wil zien). Gooi, in deze fase, geen heilige huisjes omver van zelfs maar een deel van je lezers. In het begin moet de lezer welwillend en geïnteresseerd gestemd worden.

Quintilianus geeft uiteraard ook allerlei adviezen over taalgebruik. Ook daarbij benadrukt hij voortdurend dat het de toehoorder zo gemakkelijk mogelijk gemaakt moet worden het betoog te volgen. Wetenschappelijke artikelen van nu worden in het Engels geschreven - het Latijn van onze tijd. Dat stelt ons veelal voor speciale problemen, want Engels is niet onze moedertaal. Wie effectief Engels wil schrijven, ontkomt er niet aan zich te verdiepen in de nuances van die taal voorzover dat ons helpt de lezer duidelijk te maken wat wij willen betogen.

Ik geef twee voorbeelden. Ten eerste: het Engels kent een hele waaier van zogenoemde 'verbindingswoorden' (transition signals), die zinnen aan elkaar knopen, en die de functie hebben het de lezer makkelijker maken de gedachtegang van de schrijver te volgen. Het Engels zet die bovendien veelal aan het begin van een zin. Het is verstandig dit soort verbindingswoorden frequent te gebruiken - je maakt het de lezer gemakkelijker.

<i>Verbinding</i>	Argument is:
<i>In addition,...</i>	soortgelijk
<i>Furthermore,...</i>	belangrijker
<i>First and foremost,...</i>	belangrijkste (in rij)
<i>However,...</i>	tegengesteld
<i>For example,...</i>	voorbeeld
<i>In other words,...</i>	herhaling
<i>Therefore,...</i>	conclusie

Ten tweede: de gevoelswaarde van de tijden van een werkwoord. In dit voorbeeld

*An increase in air pollution*

*results*

*has resulted*

*resulted*

*in an increase in allergy sufferers.*

zullen velen van u wellicht menen dat steeds min of meer dezelfde mededeling wordt gedaan - een toename van de luchtvervuiling resulteert in een toename van het aantal lijdens aan allergieën. Maar dat is niet zo. De gevoelswaarde is heel verschillend:

*An increase in air pollution*

*results*

*has resulted*

*resulted*

*altijd en overal*

*redelijkerwijs*

*zou kunnen*

*in an increase in allergy sufferers.*

In het Nederlands zal al gauw de onvoltooid tegenwoordige tijd gebruikt worden, maar dat geeft in het Engels een mate van zekerheid weer die er vaak niet is, en dus kan irriteren: wees voorzichtig daarmee en strijk je lezers niet onnodig tegen de haren in, zou Quintilianus zeggen.

Geachte toehoorders, ik heb gesproken over zes grondslagen van de interne geneeskunde: 1) het proces van klacht naar diagnose en behandeling; 2) het rekening houden met de variatie tussen individuen; 3) het selecteren, voor de individuele patiënt, van de juiste diagnose en behandeling; 4) de organisatie van patiëntenzorg, opleiding en nascholing; 5) de opvattingen over oorzaken van ziekten; en 6) de effectiviteit van communicatie. Ik ben ervan overtuigd dat vooruitgang in de geneeskunde afhangt van de mate waarin wij op deze terreinen betere inzichten verwerven en implementeren in ons dagelijks handelen.

Zes grondslagen, zes uitdagingen. Ik aanvaard die met plezier en optimisme, omdat ik mij binnen de afdeling Interne Geneeskunde omringd weet door getalenteerde staf, artsen in opleiding en onderzoekers, en door gemotiveerde ondersteunende medewerkers. Die afdeling is ingebed in een jong, ambitieus academisch ziekenhuis en een jonge, ambitieuze universiteit, de besturen waarvan ik oproep nóg meer dan zij nu al doen gebruik te maken van, en te investeren in, de talenten en ambities van de medewerkers van de Interne Geneeskunde.

## Dankwoord

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit Maastricht en de Raad van Bestuur van het academisch ziekenhuis Maastricht voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik dank mijn klinische en wetenschappelijke leermeesters: Bob Silberbusch, Andreas Fischer, Jan van der Meer, Ab Donker, Lex Bouter en Nico Westerhof. Beste Ab, wat ik jou verschuldigd ben is te veel om hier te noemen.

Ik dank alle medewerkers van de Interne Geneeskunde voor het voorrecht met u samen te werken. Ik zal mijn best doen uw talenten en ambities ruimte te geven.

Begeleiden van getalenteerde mensen is misschien wel het aantrekkelijkste aspect van werken aan een universiteit. Ik dank mijn promovendi en promovendae, zowel diegenen wier proefschrift voltooid is [Marchien van Baal, Annemarie Becker, Michiel van den Berg, Bastiaan van Dam, Hester Daelmans, Rob van Dijk, Ed Eringa, Isabel Ferreira de Sousa, Erik Giltay, Coen van Guldener, Ellen Hoogeveen, Frans van Ittersum, Agnes Jager, Sylvia de Jong, Jan Lambert, Miranda Schram, Erik Serné, Ronald Smulders, Yvo Smulders, Gerdien de Valk-de Roo, Erik Vermeulen, Michiel Wulfel  en Richard IJzerman],

als diegenen wier proefschrift nog niet voltooid is [Wineke Bakker, Martijn Brouwers, Marja van Eer, Mohamed Hadithi, Manon van Hecke, Ronald Henry, Jolien de Jager, Renate de Jongh, Iris Ketel, Koen van der Kooy, Steven Meex, Prabath Nanayakkara, Stephan Praet, Samyah Shadid, Angélique Spoelstra-de Man, Frank Stam en Abel Thijs].

Mijn onderzoeksinteresse betreft de vasculaire complicaties van metabole ziekten, iets wat alleen door een multidisciplinaire aanpak kan worden ontrafeld. Voor zo'n aanpak is samenwerking tussen basale wetenschappers, klinici en epidemiologen essentieel. Casper Schalkwijk, hoofd van het laboratorium Interne Geneeskunde, speelt daarin een sleutelrol. Ik dank daarnaast in het bijzonder de hoogleraren Dorret Boomsma, Lex Bouter, Nish Chaturvedi, Henriëtte Delemarre-van der Waal, John Fuller, Rijk Gans, Louis Gooren, Rob Heine, Peter Huijgens, Victor van Hinsbergh, Karel Jakobs, Han Kemper, Peter Kenemans, Harm Kuipers, Willem van Mechelen, Hans Niessen, Hans-Henrik Parving,

Bettine Polak, Martin Prins, Jan Rauwerda, Piet ter Wee, Nico Westerhof en John Yudkin, en de zeergeleerden Henk Bilo, Ellen Blaak, Jacqueline Dekker, Angelika Dräger, Sjef Emeis, Edith Feskens, Mari-Anne Gall, Marleen van Greevenbroek, Boy Houben, Maya Huijberts, Carla van der Kallen, Otto Kamp, Adriaan Kooy, Piet Kostense, Teake Kooistra, Luc van Loon, Kees de Meer, Jan van der Mooren, Coen Netelenbos, Nicolaas Schaper, Piet Sipkema, Annemieke Spijkerman, Lise Tarnow, Tom Teerlink, Jos Twisk, Mirjam van Weissenbruch en Jacqueline Witteman.

Lieve vader en moeder: zonder jullie stond ik hier niet.

Lieve Beatrijs, Coen, Juliette, Lucas en Esther: zonder jullie ben ik niets.

Ik heb gezegd.

## Noten

1. Zie bijvoorbeeld:
  - a. Wiersma Tj. *Twee eeuwen zoeken naar medische bewijsvoering*. Amsterdam: Boom, 1999
  - b. Meer J van der. *Ziekten bestaan niet. Afscheidsrede bij zijn aftreden als hoogleraar in de inwendige geneeskunde aan de Vrije Universiteit*. Amsterdam, VU Boekhandel/Uitgeverij, 2000
2. Saver JL, Kalafut M. *Combination therapy and the theoretical limitations of evidence based medicine*. *Neuroepidemiology* 2001;20:57-64.
3. Zie:
  - a. Rothwell PM. *Treating individuals 1. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?"*. *Lancet* 2005;365:82-93.
  - b. Rothwell PM. *Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation*. *Lancet* 2005;365:176-86.
  - c. Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, Gutnikov SA, Warlow CP. *Treating individuals 3. From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy*. *Lancet* 2005;365:256-65.
4. Zie bijvoorbeeld:
  - a. Pauker SG, Kassirer JP. *The threshold approach to clinical decision making*. *N Engl J Med* 1980;302:1109-17.
  - b. Clarke P, Glick S, Reilly BM. *On the threshold - a diagnosis of exclusion*. *N Engl J Med* 2005;352:919-24.
5. Zie bijvoorbeeld:
  - a. Weingarten SR, Lloyd L, Chiou CF, Braunstein GD. *Do subspecialists working outside of their specialty provide less efficient and lower-quality care to hospitalized patients than do primary care physicians?* *Arch Intern Med* 2002;162:527-32.
  - b. Redelmeier D A, Tan SH, Booth GL. *The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases*. *N Engl J Med* 1998;338:1516-20.
6. Zie:
  - a. Stehouwer CDA. *De oorzaak ontmaskerd?* (oratie). Amsterdam: VU Boekhandel/Uitgeverij, 2001.
  - b. Stehouwer CDA. *Veronderstellingen over oorzaken van ziekte zijn wel weerlegbaar, maar niet bewijsbaar*. *Bijblijven* 2002;18(6):39-46.
7. Zie:
  - a. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (CBO). *Herziening consensus Urineweginfecties*. Utrecht: CBO, 1999.
  - b. Broek PJ van den, Everdingen JJE van. *CBO-richtlijnen 'Urineweginfecties'*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2461-5.



- c. Timmermans AE, Baselier PJAM, Winkens RAG, Arets H, Wiersma T. *NHG-standaard Urineweginfecties*. Huisarts Wet 1999;42:613-22.
  - d. Wiersma TJ, Timmermans AE. *Samenvatting van de standaard 'Urineweginfecties' (eerste herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap*. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:735-9.
  - e. Meijman FJ. *De standaard 'Urineweginfecties' van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de huisartsengeneeskunde*. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:716-7.
  - f. Broek PJ van den. *De standaard 'Urineweginfecties' van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de interne geneeskunde*. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:718-20.
  - g. Wiersma TJ. *Richtlijnen voor de diagnostiek van urineweginfecties: voor- en nadelen van verschillende strategieën*. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:720-6.
8. Zie:
- a. Rothman KJ. Causes. Am J Epidemiol 1976;104:587-92.
  - b. Rothman KJ, Greenland S. *Causation and causal inference*. In: Rothman KJ, Greenland S (eds). *Modern epidemiology*, 2nd ed: 7-28. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Press, 1998.
9. *Deeloorzaken en risicofactoren*
- De term 'deeloorzaak' wordt in de literatuur niet vaak gebruikt. De termen 'risicofactor' en 'risico-indicator' zijn gangbaarder. Met de term 'risicofactor' voor een ziekte' bedoelt men meestal een deeloorzaak van die ziekte. De term 'risicofactor' heeft dan dus een oorzakelijke connotatie. Indien men zo'n connotatie wil vermijden gebruikt men de neutrale termen risico-indicator of risicomarker. Sommige auteurs gebruiken, en dat is verwarrend, de aanduiding 'risicofactor' echter zonder oorzakelijke connotatie. Ook de termen 'determinant van ziekte' en 'voorspeller van ziekte' worden soms in oorzakelijke zin gebruikt en soms niet.

#### *Deeloorzaken van ziekte en risico op ziekte*

Een beroerte of een hartinfarct komt voor bij sommige mensen met een hoge bloeddruk of een hoog plasmacholesterol, maar lang niet bij allen. We lezen dan ook vaak uitspraken van het type: 'een 50-jarige man die rookt, een hoge bloeddruk heeft en een hoog plasmacholesterol heeft een kans van 25% om in de komende 10 jaar een hartinfarct of een beroerte te krijgen'. Zulke risicoschattingen zijn gebaseerd op observaties van groepen individuen. Maar de man die tegenover u of mij in de spreekkamer zit, heeft niet een kans op hartinfarct of beroerte van 25%; zijn kans is óf 0% óf 100%. De verklaring van deze paradox is dat wij onvoldoende weten over de deelloorzaken van hartinfarct en beroerte onder 50-jarige mannen met de genoemde eigenschappen. Indien wij erin slagen meer deelloorzaken van hartinfarct en beroerte te identificeren zal onze risicoschatting nauwkeuriger worden, dat wil zeggen: de groep mannen tegen wie wij nu nog moeten zeggen dat zij een risico hebben

van 25%, zal kunnen worden verdeeld in een groep met een (veel) hoger en een groep met een (veel) lager risico. Aan dit soort risicoschattingen en de manier waarop ze worden gebruikt zitten echter nog veel haken en ogen [9a,9b].

- a. Stehouwer CDA. *Beleidsadviezen aan artsen en economische overwegingen daarbij; verdienen en bezwaren*. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:776-8 (correspondentie: 1999;143:874-5).
  - b. Smulders YM, Spijkerman AMW, Kostense PJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. *Oude en nieuwe scoresystemen voor het schatten van cardiovasculaire risico's: beperkingen in de validiteit, de precisie en de homogeniteit van de risicocategorieën*. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:2480-4.
10. Papermaster DS. *Necessary but insufficient*. Nature Med 1995;1:874-5.
  11. Stehouwer CDA. *Clinical relevance of hyperhomocysteinaemia in atherothrombotic disease*. Drugs Aging 2000;16:251-60.
  12. Braun JJ, Graaff CS de, Goey J de, Zwinderman AH, Petit PLC. *Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie: verwekkers en beloop bij patiënten opgenomen in een algemeen ziekenhuis*. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:836-40.
  13. Ziekten hebben deelloorzaken en verschillende verzamelingen deelloorzaken vormen verschillende voldoende oorzaken. Gevolg is dat de fractie ziekte die kan worden toegeschreven aan de som van de deelloorzaken in alle mogelijke voldoende oorzaken als theoretische limiet 'oneindig' heeft en dus niet '100%' [8a,8b]. De fractie ziekte die kan worden toegeschreven aan een noodzakelijke deelloorzaak is 100% en dat geldt voor iedere noodzakelijke deelloorzaak. Uitspraken van het type 'ziekte X heeft voor 80% erfelijke en voor 20% niet-erfelijke oorzaken' hebben dan ook geen logische basis. *Erfelijke en niet-erfelijke factoren zijn deelloorzaken van alle ziekten*.
  14. Geciteerd in: Flier FJ. *Nosologie, noodzakelijkheid en de natuurlijke soort*. (Proefschrift.) Uitgeverij KU Nijmegen, 1996:80-1.
  15. Zie:
    - a. Homocysteine Studies Collaboration. *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. A meta-analysis*. JAMA 2002;288:2015-22.
    - b. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. *Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study*. Circulation 2000;101:1506-11.
    - c. Becker A, Kostense PJ, Bos G, Heine RJ, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CDA. *Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes*. J Intern Med 2003;253:293-300.
  16. De sterkte van verbanden tussen deelloorzaken en ziekte is, van onderzoek tot onderzoek, lang niet altijd consistent. Dat is goed te begrijpen. Immers:

variatie in het voorkomen van sets voldoende oorzaken en van het oorzakelijke complement van specifieke deelloorzaken kan zonder moeite verklaren waardoor de sterkte van een verband tussen deelloorzaak en ziekte niet altijd hetzelfde is. Twee voorbeelden illustreren dat. Stel verschillende onderzoekers, A en B, doen onderzoek naar het verband tussen lange vlieg-reizen en het ontstaan van een trombosebeen of een longembolie, dat wil zeggen uitingen van het ontstaan van bloedstolsels in de aderen. Zonder dat zij dat weten, doet A onderzoek onder individuen bij wie vaak een erfelijke aanleg voorkomt voor het vormen van bloedstolsels, en B onder individuen bij wie zo'n aanleg heel weinig voorkomt. Nu blijkt dat A een sterk verband vindt tussen lange vlieg-reizen en trombosebeen en longembolie, en B in het geheel geen verband. Dat zegt niets over het biologisch belang van lange vlieg-reizen voor het ontstaan van bloedstolsels, want het is best mogelijk dat dat verband afhangt van het bestaan van zo'n erfelijke aanleg, kortom van de frequentie van de aanwezigheid van het oorzakelijke complement van de deelloorzaak "lange vlieg-reizen". Een tweede voorbeeld: diabetes wordt algemeen aangemerkt als een deelloorzaak van hart- en vaatziekten. Indien men echter onderzoeken op een rijtje zet waarin de sterkte van dat verband wordt geschat, blijken de resultaten forse variatie te tonen. Een onderzoek van Haffner et al. uit 1998 liet zien dat het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes maar zonder een eerder hartinfarct ongeveer gelijk was aan dat van patiënten zonder diabetes maar met een eerder doorgemaakt hartinfarct [16a]. Die bevinding heeft grote invloed gehad op richtlijnen voor de behandeling van diabetes. Wij hebben nagekeken of wij de resultaten van Haffner et al. konden reproduceren onder Nederlandse diabetespatiënten [16b]. Dat was maar gedeeltelijk het geval, namelijk wel onder vrouwen met diabetes, maar niet onder mannen. Helaas zal het weinig verbazing wekken dat wij dit 'politiek incorrecte' resultaat pas na zeer grote vertraging konden publiceren. Inmiddels hebben anderen onze resultaten bevestigd [16c]. Dat betekent overigens niet per se dat Haffner et al. het mis hadden: zulke resultaten kunnen van bevolking tot bevolking verschillen door verschillen in het voorkomen van het oorzakelijke complement. Maar het deel van de richtlijn over diabetesbehandeling dat betrekking heeft op deze kwestie ('hoe hoog is het risico op hart- en vaatziekten bij diabetes') is, voor de Nederlandse situatie, dus feitelijk gebaseerd op discutabele gegevens. (Erg is dat in dit geval niet, omdat de richtlijn, hoewel deels discutabel, de tendens tot onderbehandeling van diabetespatiënten tegengaat.) Niettemin: deze bevindingen illustreren eenvoudigweg dat wij het oorzakelijke complement van diabetes in het veroorzaken van hart- en vaatziekten niet voldoende kennen. Het ontkennen van zulke complexiteit is wellicht op korte termijn verleidelijk, maar uiteindelijk in niemands belang, en zeker niet in dat van de patiënt. Indien wij beter zouden begrijpen welke diabetespatiënten een hoog risico hebben op hart- en vaatziekten, en welke een laag, dan zouden wij de behandeling kunnen individualiseren: intensiever bij de eerste groep en - net zo belangrijk - minder intensief bij de tweede groep.

- a. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabe-*

- tic subjects with and without prior myocardial infarction.* N Engl J Med 1998;339:229-34.
- b. Becker A, Bos G, Vegt F de, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. *Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. Ten-year follow-up of the Hoorn Study.* Eur Heart J 2003;24:1406-13.
- c. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. *Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction.* Diabetologia 2005;48:856-61.
17. MacMahon B, Pugh TF. *Causes and entities of disease.* In: Clark DW, MacMahon B (eds). Preventive Medicine, 1st ed: 11-8. Boston MA: Little, Brown, 1967.
18. Hill AB. *The environment and disease: association or causation?* Proc Royal Soc Med 1965;58:295-300.

19. Ten aanzien van de overige criteria beperk ik mij hier tot enige opmerkingen over experimenteel bewijs, omdat velen dat wél beschouwen als een objectief criterium voor causaliteit. Het is een cliché om op te merken dat heel veel hypothesen in de geneeskunde niet experimenteel benaderbaar zijn, zoals de hypothese: 'roken veroorzaakt bij mensen longkanker'. Dus als een hypothese al experimenteel bewijsbaar zou zijn, dan nog zou dat slechts voor een beperkt aantal hypothesen toepasbaar zijn. Maar zelfs die zekerheid hebben wij niet.

Een experiment, of dat nu in vitro plaatsvindt, of bij dieren of bij mensen, verschilt namelijk van niet-experimentele waarnemingen in de mate van controle die de experimentator kan uitoefenen, dat wil zeggen: de mate waarin de overige omstandigheden gelijk kunnen worden gehouden. Het verschil is dus kwantitatief en ongetwijfeld is dat soms van groot belang, maar het verschil is niet kwalitatief. En omdat men niet kan bewijzen dat alle relevante overige omstandigheden inderdaad constant zijn gehouden, is ook experimenteel bewijs geen houdbaar objectief criterium voor causaliteit. Een voorbeeld: zogenoemd gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek wordt beschouwd als methodologisch het beste experimentele onderzoek dat bij mensen mogelijk is. Verscheidene van zulke onderzoeken naar het effect van behandeling met statinen hebben aangetoond dat zo'n behandeling gepaard gaat met een duidelijke vermindering van de kans op een hartinfarct. Velen menen dat met dit experimentele bewijs definitief is aangetoond dat een hoog plasmacholesterol een deelloorzaak is van hartinfarcten. Vervolgens bleek echter dat statinen, naast het verlagen van het plasmacholesterol, nog allerlei andere effecten hebben die waarschijnlijk een rol spelen bij het voorkomen van hartinfarcten. Kortom: in het statinenonderzoek, voorzover bedoeld om de hypothese te testen dat verlagen van plasmacholesterol hartinfarcten voorkomt, was het niet gelukt alle omstandigheden behalve het plasmacholesterol constant te houden.

Men kan zo'n onderzoek natuurlijk pragmatisch interpreteren en zeggen: 'Als ik bij een patiënt de kans op een hartinfarct wil verminderen, adviseer ik behandeling met een statine, want dat is experimenteel getest en de onderliggende oorzakelijke structuur kan mij niet schelen.' Maar de boter die men in de supermarkt koopt en waarop staat 'helpt het cholesterolgehalte te verlagen', koopt men niet omdat getest is dat die boter hartinfarcten voorkomt, want dat is niet het geval, maar omdat men vertrouwt op de redenering 'wat het cholesterolgehalte verlaagt, zal ook bijdragen aan het voorkómen van hartinfarcten', kortom: men vertrouwt op een onderliggende oorzakelijke structuur die gebaseerd is op onder meer de interpretatie van het statinenonderzoek. Interpretatie en toepassing van experimenteel onderzoek bij mensen kan niet los gezien worden van opvattingen over de onderliggende oorzakelijke structuur.

20. Het gerandomiseerde en gecontroleerde experiment (randomised controlled trial, RCT) is voortgekomen uit de ontwikkeling van de toetsende en schattende statistiek. Het denken over RCT's als experiment wordt daardoor gedomineerd door statistische overwegingen. Men kan zich afvragen of RCT's te vergelijken zijn met fysiologische experimenten zoals Claude Bernard die deed. Volgen sommigen is dat niet zo [1a]. Een "echt" fysiologisch experiment, in deze opvatting, vergt experimentele controle van alle relevante factoren, omdat alleen zó het effect van de te manipuleren factor kan worden vastgesteld. Dit effect kan in beginsel aan één enkele waarneming worden vastgesteld. Reproduceerbaarheid dient om aan te tonen dat alle relevante versturende factoren inderdaad geneutraliseerd zijn. Daarentegen zou een RCT onvolledige controle als gegeven accepteren, maar het effect daarvan onschadelijk maken door randomisering. Het effect wordt vastgesteld door vergelijking van groepen. In dezelfde geest zijn pogingen ondernomen "fysiologische" en "epidemiologische" causaliteit te onderscheiden, waarbij de eerste zou worden gekenmerkt door grotere "connectiviteit" van oorzaak en gevolg, en door grotere homogeniteit van de onderzochten [1a, p275f]. Deze argumentatie overtuigt mij niet. "Totale" controle van andere variabelen in een "fysiologisch experiment" is onbewijsbaar (en lijkt mij illusoir), net als in een RCT. Reproduceerbaarheid en generaliseerbaarheid moeten zowel voor "fysiologische experimenten" als voor RCT's empirisch getoetst worden. RCT's worden gewoonlijk dan ook 'oorzakelijk-fysiologisch' geïnterpreteerd, onder meer doordat zij voortvloeien uit fysiologische concepten. Dat lijkt mij juist. (Hoewel niet zonder gevaar. Zo worden pragmatische selectiecriteria óók vaak fysiologisch geïnterpreteerd, en dat is geheel ten onrechte als die selectiecriteria niets te maken hebben met de onderliggende (veronderstelde) oorzaak-gevolgverbanden.)

Een ander verschil tussen experimenteel en observationeel onderzoek is dat, bij experimenten, de experimentator, en niet het individu, de te onderzoeken variabele manipuleert. In de praktijk betekent dat veelal dat in een experiment méér potentieel versturende variabelen geëlimineerd kunnen worden

dan bij observationeel onderzoek. Maar ook dit verschil lijkt mij gradueel en niet principieel.

21. Ik geef hier nog enige voor de geneeskunde relevante details over en gevolgen van de falsificatieleer.
  - a. Falsificatie heeft betrekking op universele stellingen ("all swans are white"; "diabetes veroorzaakt blindheid"), niet op existentiële ("there exists at least one black swan"; er bestaat tenminste één patiënt met diabetes die blind is"). Bij epidemiologisch onderzoek gaat het er in de eerste plaats om te trachten de hypothesen te verwerpen dat de bevindingen berusten op 1) toevalsfouten bij het samenstellen van de onderzoekspopulatie; 2) fouten bij het meten van de determinanten of de uitkomsten; 3) verwarring met het effect van een andere determinant; en (of) 4) een mengsel van verschillende effecten in verschillende subgroepen.
  - b. In een situatie met slechts twee, complementaire hypothesen A en B bestaat geen verschil tussen weerleggen van A en bewijzen van B, maar in de geneeskunde bestaan altijd veel alternatieven voor A, en doet deze symmetrie tussen weerleggen en bewijzen zich dus niet voor.
  - c. Deze opvatting dat hypothesen in de geneeskunde niet bewezen kunnen worden, hoeft niet te leiden tot verlamming waar het gaat om interventies. De beslissing iets te doen of na te laten hangt immers niet alleen af van de juistheid van de onderliggende hypothese, maar ook van andere factoren, in het bijzonder van de waarde die men hecht aan elk van de mogelijke gevolgen van interveniëren of niet-interveniëren.
22. Quintilianus. *De opleiding tot redenaar*. Vertaald, ingeleid en van aantekeningen voorzien door Piet Gerbrandy. Groningen: Historische Uitgeverij, 2001.